

51

Int. Cl. 2:

A 61 L 13/00

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 27 01 133 A 1

11

Offenlegungsschrift 27 01 133

21

Aktenzeichen:

P 27 01 133.2-41

22

Anmeldetag:

13. 1. 77

43

Offenlegungstag:

20. 7. 78

31

Unionspriorität:

27 29 31

54

Bezeichnung:

Lagerfähige, beim Lösen in Wasser eine Lösung mit hoher antimikrobieller Wirkung ergebende Mischung

71

Anmelder:

Schülke & Mayr GmbH, 2000 Norderstedt

72

Erfinder:

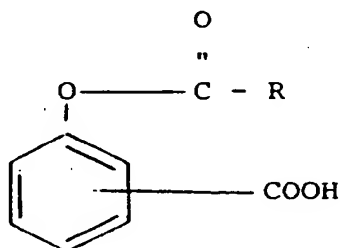
Eggensperger, Heinz, Dipl.-Chem. Dr.;
Beilfuß, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr.; 2000 Hamburg; Nolte, Helmut,
2000 Tangstedt; Weigand, Norbert, Dipl.-Chem. Dr., 2000 Norderstedt

Prüfungsantrag gem. § 28b PatG ist gestellt

DE 27 01 133 A 1

Patentansprüche

- ① Lagerfähige, beim Lösen in Wasser eine Lösung mit hoher antimikrobieller Wirkung ergebende Mischung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer aromatischen Acyloxy-carbonsäure der allgemeinen Formel



in der R einen niederen, gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, niedere Alkoxy-, niedere Acyloxy-, eine Carboxygruppe oder ein Halogenatom substituierten Alkylrest oder eine gegebenenfalls durch Hydroxygruppen, Halogenatome, niedere Alkyl- oder Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe darstellt, wobei die Carboxylgruppe in o-, m- oder p-Stellung zum Acyloxyrest stehen kann, oder von deren wasserlöslichen Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalzen, in denen bis zu 4 Wasserstoffatome des Ammoniumkations durch Alkylreste substituiert sein können, H_2O_2 -Abspalten und gegebenenfalls inerten Füllstoffen.

2. Mischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das molare Gewichtsverhältnis aromatische Acyloxy-carbonsäure zu H_2O_2 -Abspalter 1:10 bis 10:1 beträgt.

2.

3. Mischung nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie außerdem einen Stabilisator für Persäuren enthält.
4. Mischung nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie Verbindungen zur Einstellung und/oder Stabilisierung des pH-Wertes auf 4 bis 12 enthält.
5. Mischung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie außerdem Waschaktivstoffe enthält.
6. Mischung nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie Korrosionsinhibitoren enthält.
7. Mischung nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie wasserbindende Mittel enthält.
8. Mischung nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie weitere antimikrobielle Wirkstoffe und Geruchsstoffe enthält.

sch:cm/13671

UEXKÜLL & STOLBERG

2 HAMBURG 52
NESELERSTRASSE 4

PATENTANWALTE

2701133

DR. J.-D. FRHR. von UEXKÜLL

DR. ULRICH GRAF STOLBERG

DIPL.-ING. JÜRGEN SUCHANTKE

3.

Schülke & Mayr GmbH
Robert-Koch-Straße 2

2000 Norderstedt

(13671)

Hamburg, den 12. Januar 1977

TELEFON 43011-1040, 893081

TELEX 02 14294

TELEGRAMME UEXPAT

Lagerfähige, beim Lösen in Wasser eine
Lösung mit hoher antimikrobieller Wirkung
ergebende Mischung

Es ist bekannt, daß organische Persäuren hervorragende antimikrobielle Wirkung besitzen, ihre Anwendung aber nicht problemlos ist.

Niedere aliphatische Monocarbonsäuren, wie Peressig- und Perpropionsäure, vermögen zwar beständige Lösungen zu bilden, wenn der Persäuregehalt dieser Lösungen hoch ist. Verdünnte gebrauchsfertige Lösungen dieser Säuren, z.B. für Desinfektionszwecke, sind jedoch nicht über längere Zeiträume beständig und lassen sich daher nicht in den Handel bringen. Ein Nachteil der konzentrierten Persäurelösungen ist ihr äußerst stechender Geruch, der ihre Handhabung und Anwendung schwierig und sogar bedenklich macht. Außerdem kann es beim Verschütten dieser konzentrierten Lösungen zu Verätzungen, Materialbeschädigungen oder heftigen Zersetzungsreaktionen kommen.

Andere Percarbonsäuren, wie z.B. die Perbenzoesäure, sind bereits als solche unbeständig und lassen sich aus diesem Grund nicht an

809829/0128

den Handel bringen.

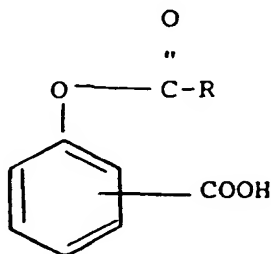
Beständige Percarbonsäuren, wie die p-tert.-Butylperbenzoesäure und die p-Methoxyperbenzoesäure, sind in Wasser verhältnismäßig schwer löslich, so daß die Einstellung eines bestimmten Persäuregehaltes aufgrund der geringen Lösungsgeschwindigkeit beträchtliche Zeit erfordert.

Hinzu kommt, daß im neutralen und alkalischen Bereich organische Persäuren generell über längere Zeiträume nicht beständig sind.

Es wäre daher sehr vorteilhaft, wenn man eine feste Formulierung herstellen könnte, die vor unmittelbarem Gebrauch in Wasser gelöst, eine Lösung mit hohem Gehalt an Percarbonsäure und guter desinfizierender Wirkung ergibt. Vorteilhaft wäre auch, wenn diese Lösung alkalisch reagieren würde, da bei vielen Anwendungszwecken neben der desinfizierenden Wirkung eine durch ein alkalisches Milieu begünstigte reinigende Wirkung verlangt wird.

Organische Persäuren sind jedoch wie oben erwähnt in alkalischem Milieu unbeständig.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß eine feste Mischung aus aromatischen Acyloxycarbonsäuren der allgemeinen Formel



R 0 9 8 7 9 / 0 1 2 8

in der R einen niederen, gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, niedere Alkoxy-, niedere Acyloxy-, eine Carboxygruppe oder ein Halogenatom substituierten Alkylrest oder eine gegebenenfalls durch Hydroxygruppen, Halogenatome, niedere Alkyl- oder Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe darstellt, wobei die Carboxylgruppe in o-, m- oder p-Stellung zum Acyloxyrest stehen kann, oder von deren wasserlöslichen Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalzen, in denen bis zu 4 Wasserstoffatome des Ammoniumkations durch Alkylreste substituiert sein können, und einem H_2O_2 -Abspalter beim Lösen in Wasser eine alkalisch reagierende Lösung mit hervorragender antimikrobieller Wirkung ergibt, die auch gegen Pilze wirksam ist, während organische Persäuren sonst keine befriedigende Wirkung gegenüber Pilzen besitzen. Dabei weisen die aromatischen Acyloxycarbonsäuren mit einer freien $COOH$ -Gruppe (Carboxygruppe) im Rest R eine besonders gute Löslichkeit auf.

Während des Lösens dieser Mischung und auch noch einige Zeit nachdem bereits eine klare Lösung entstanden ist, erfolgt offensichtlich eine Umsetzung zwischen der Acyloxycarbonsäure und dem H_2O_2 in der Weise, daß unter Aufspaltung der Esterbindung freie Hydroxycarbonsäure und Percarbonsäure gebildet und in der alkalischen Lösung über längere Zeit ein bestimmter Persäuregehalt aufrechterhalten wird, der sich beim Lösen von Persäure allein nicht über einen vergleichbaren Zeitraum aufrechterhalten läßt. Wesentlich hierfür scheint zu sein, daß die Esterspaltung nicht spontan verläuft, sondern eine gewisse Zeit erfordert und damit über längere Zeit einen hohen Persäuregehalt gewährleistet. Würde man dagegen die beim Lösen der erfindungsgemäßen Mischung entstehenden Einzelkomponenten, d.h. die Percarbonsäure und die aromatische Hydroxycarbonsäure,

miteinander kombinieren, so würde man weder in fester noch in flüssiger Form ein lagerstabiles Produkt erhalten, insbesondere nicht in dem erfindungsgemäß für die Lösung bevorzugten pH-Bereich von 4 bis 12. Die Mischungen gemäß der Erfindung und die aus ihr erhältlichen Lösungen besitzen somit Eigenschaften, die einer Kombination der beim Lösen der Mischung entstehenden Einzelkomponenten nicht zukommt.

Die erfindungsgemäßen Mischungen lösen sich besonders rasch, wenn wasserlösliche Salze der aromatischen Acyloxycarbonsäure verwendet werden.

Die in dieser Mischung enthaltenen aromatischen Acyloxycarbonsäuren bzw. ihre Salze und die H_2O_2 -Abspalter sind nicht so reaktionsfähig, daß sie bereits in festem Zustand miteinander reagieren, sie sind aber reaktionsfähig genug, um sich beim Lösen in Wasser oder wässrigen Systemen sofort zu schnell wirkender hochwirksamer Percarbonsäure und zu Hydroxycarbonsäure mit antimikrobieller Langzeitwirkung umzusetzen.

Die Aufspaltung der Esterbindung wird durch ein alkalisches Milieu begünstigt. Besonders geeignet ist der pH-Bereich 8 bis 12, der auch für eine Reinigungswirkung der erfindungsgemäßen Mischung optimal ist.

Der Anteil der alkalisch reagierenden Bestandteile der Mischung

kann jedoch auch so bemessen werden, daß nach der Aufspaltung des Esters die alkalischen Bestandteile durch Neutralisation der Per-carbonsäure und der Hydroxycarbonsäure verbraucht werden und somit eine neutrale Lösung entsteht. Unter "neutraler Lösung" wird vorliegend eine Lösung mit einem pH-Wert von 4 bis 8 verstanden. Dieser pH-Bereich ist für die Beständigkeit der organischen Persäuren vorteilhafter als ein alkalischer pH-Bereich.

In den erfindungsgemäß verwendeten aromatischen Acyloxycarbonsäuren kann R insbesondere die Methyl-, Äthyl-, Hydroxymethyl-, Acetoxymethyl-, Methoxymethyl-, Äthoxymethyl-, 1-Hydroxyäthyl-, 2-Hydroxyäthyl-, 2-Carboxyäthyl-, 3-Carboxypropyl-, 3-Carboxy-2-oxa-propyl-, Chlormethyl-, Phenyl-, 2-Methyl-phenyl-, 3-Methyl-phenyl-, 4-Methylphenyl-, 2-tert.-Butylphenyl-, 3-tert.-Butylphenyl-, 4-tert.-Butylphenyl-, 2-Methoxyphenyl-, 3-Methoxyphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 2-Äthoxyphenyl-, 3-Äthoxyphenyl-, 4-Äthoxyphenyl-, 2-Chlorphenyl-, 3-Chlorphenyl-, 4-Chlorphenyl-, 2-Hydroxyphenyl-, 3-Hydroxyphenyl- und 4-Hydroxyphenylgruppe sein. Geeignete wasserlösliche Salze der aromatischen Acyloxycarbonsäuren sind Lithium-, Natrium-, Kalium-, Ammonium- und Magnesiumsalze, wobei im Ammoniumkation 1, 2, 3 oder auch alle 4 Wasserstoffatome durch Alkylreste substituiert sein können. Die Natrium-, Kalium-, Ammonium- und substituierten Ammoniumsalze werden bevorzugt.

Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare aromatische Acyloxy-carbonsäuren sind

Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, (4-Methoxybenzoyl)-, (3-Chlorbenzoyl)-, (4-tert.-Butylbenzoyl)- und (4-Methylbenzoyl)-salicylsäure,

3-Acetoxy-, 3-Propionyloxy-, 3-Benzoyloxy-, 3-(4-Methoxybenzoyloxy)-, 3-(3-Chlorbenzoyloxy)-, 3-(4-tert.-Butylbenzoyloxy)- und 3-(4-Methylbenzoyloxy)-benzoesäure sowie 4-Acetoxy-, 4-Propionyloxy-, 4-Benzoyloxy-, 4-(4-Methoxybenzoyloxy)-, 4-(3-Chlorbenzoyloxy)-, 4-(4-tert.-Butylbenzoyloxy)- und 4-(4-Methylbenzoyloxy)-benzoesäure,

wobei die Acetyl-, Benzoyl-, (4-Methoxybenzoyl)- und (4-tert.-Butylbenzoyl)-salicylsäure

die 3-Acetoxy-, 3-Benzoyloxy- und 3-(4-Methoxybenzoyloxy)-benzoesäure sowie

die 4-Acetoxy-, 4-Propionyloxy-, 4-Benzoyloxy- und 4-(4-Methoxybenzoyloxy)-benzoesäure bevorzugt werden.

Als H_2O_2 -Abspalter für die erfindungsgemäßen Zwecke eignen sich Alkaliperborate, Alkalipercarbonate, Alkaliperphosphate, Alkaliperoxide, Alkalisalze der Caro'schen Säure, Alkalisalze der Peroxydischwefelsäure und Percarbamid, wobei unter Alkali vorliegend die Salze des Lithiums, Natriums, Kaliums und Ammoniums verstanden werden. Die wasserlöslichen Salze der in den erfindungsgemäßen Gemischen enthaltenen aromatischen Acyloxycarbonsäuren besitzen hohe Löslichkeit und hohe Lösungsgeschwindigkeit in Wasser, sind einfach herzustellen und haben einen höheren Schmelzpunkt als die ihnen zugrundeliegende Säure.

Dieser hohe Schmelzpunkt ist für die praktische Anwendung von besonderer Bedeutung. Anderenfalls könnte während der Lagerung

eine Verklumpung des Gemisches, z.B. durch Sonneneinstrahlung oder Lagerung bei höherer Temperatur, eintreten. Das Natriumsalz der Benzoylsalicylsäure hat z.B. einen Schmelzpunkt von über 300°C. Damit erfüllen die Salze der aromatischen Acyloxy-carbonsäuren in idealer Weise die Forderung einer problemlosen Lagerung ohne Verklumpung, die sich auf die rasche und gleichmäßige Lösung der erfindungsgemäßen Mischung in Wasser oder wässrigen Systemen sehr nachteilig auswirken würde.

Die beim Lösen entstehende organische Persäure besitzt hervorragende, sehr rasch eintretende antimikrobielle Wirksamkeit. Diese sofort einsetzende keimtötende Wirkung der Persäure ist für die praktische Anwendung der erfindungsgemäßen Mischungen als Desinfektionsmittel sehr wichtig, da unter den Bedingungen der Praxis die organischen Persäuren nicht lange beständig sind, sondern allmählich unter dem katalytischen Einfluß von Metallionen, Enzymen oder anderen katalytisch wirkenden Stoffen in Sauerstoff und in die zugrundeliegende Carbonsäure zerfallen.

Von besonderer Bedeutung für die praktische Anwendung der erfindungsgemäßen Mischungen ist ferner, daß die zweite Komponente der Esterspaltung, d.h. die aromatische Hydroxycarbonsäure selbst antimikrobielle Wirkung besitzt. Ihre Wirkungsweise ist nicht mit der der Percarbonsäure, die zu einer raschen Keimtötung führt, vergleichbar. Jedoch übertrifft die aromatische Hydroxycarbonsäure die Percarbonsäure in ihrer Langzeitwirkung.

Das Mengenverhältnis aromatische Acyloxy-carbonsäure zu H_2O_2 -Abspalter kann in den erfindungsgemäßen Mischungen in weiten Bereichen variiert werden. So kann ein molares Gewichtsverhältnis von 1:10 bis 10:1 verwendet werden. Vorzugsweise beträgt dieses Verhältnis 1:4 bis 4:1.

Die erfindungsgemäße Mischung kann auch organische und anorganische Salze zur Einstellung und Stabilisierung des pH-Wertes der aus der Mischung hergestellten Lösung enthalten. Solche Salze sind z.B. Alkaliphosphate, Alkalipyrophosphate, Alkalipolyphosphate, Alkalitripolyphosphate, Alkalicarbonate, Alkalibicarbonate, Alkaliborate, Alkaliacetate, Alkalicitrate, Alkalilactate und Alkalitartarate. Diese anorganischen und/oder organischen Salze können in einer Menge von 1 bis 90 Gew.% und vorzugsweise von 5 bis 80 Gew.% in den erfindungsgemäßen Mischungen enthalten sein.

Auch waschaktive Stoffe können zugesetzt werden, die die Benetzungsfähigkeit und die Reinigungswirkung der aus ihnen hergestellten Lösung erhöhen, z.B.

anionaktive Waschaktivstoffe, nämlich Alkylsulfate, wie Cocosfettalkylsulfate und Talgfettalkylsulfate; Alkylsulfonate, wie Laurylsulfonat; Alkylarylsulfonate, wie Alkylbenzolsulfonate, deren Alkylreste 8 bis 14 C-Atome enthalten; Seifen aus natürlichen oder synthetischen Fettsäuren; Alkyläthersulfate; Alkylphenoläthersulfate und Alkylsulfosuccinate, wie Laurylalkoholsulfosuccinat.

Nicht-ionogene Waschaktivstoffe, nämlich Alkylphenolpolyglykoläther, wie Nonylphenolpolyglykoläther; Fettalkoholpolyglykoläther;

Fettsäurepolyglykolester, Polyoxypropylenglykole (Pluronic);
Aminoxide, wie Dodecyldimethylaminoxide und Betaine, wie
Carboxy-, Sulfat- oder Sulfonat-betaine.

Der Gewichtsanteil dieser Stoffe kann in der erfindungsgemäßen
Mischung 0,5 bis 80 Gew.% und vorzugsweise 1 bis 50 Gew.%
betragen.

Ferner können Stoffe enthalten sein, die die Stabilität der bei
der Hydrolyse gebildeten organischen Persäure erhöhen, z.B.
Komplexbildner, wie Äthylendiamintetraessigsäure und deren
Alkalisalze, Nitrilotriessigsäure und deren Alkalisalze, Alkali-
salze der Metaphosphorsäure, Alkalisalze der Polyphosphorsäure,
wasserlösliche Salze höhermolekularer Polycarbonsäuren, Alkyl-
phosphonsäuren, Dialkylphosphonsäuren, wie Methyldiphosphon-
säure, Polyphosphonsäuren, Harnstoff, Pyridin-2,3-dicarbonsäure
oder Pyridin-2,6-dicarbonsäure.

Einige dieser Stoffe haben gleichzeitig die Aufgabe, Schwer-
metallionen, die mit den aromatischen Hydroxycarbonsäuren farbige
Komplexe ergeben können, durch Komplexbildung zu binden, während
andere durch Bindung der die Wasserhärte verursachenden Erd-
alkalitionen das Wasser weich machen. Die genannten Stoffe können
in einer Menge von 0,5 bis 80 Gew.% und vorzugsweise von 2 bis
20 Gew.% in der erfindungsgemäßen Mischung enthalten sein.

Auch inerte Füllstoffe können zugesetzt werden, z.B. Alkalisulfate, Alkalichloride, Alkalisilikate, Carboxymethylcellulose und wasserlösliche Salze aromatischer Sulfonsäuren, wie der Benzol-, Toluol-, Xylol- und der Cumolsulfonsäure. Diese Stoffe, die auch die Aufgabe haben können, Wasser zu binden um ein Verklumpen der Mischung durch Luftfeuchtigkeit, freiwerdendes Kristallwasser oder andere H_2O -Quellen zu unterbinden, können in einer Menge von 0,5 bis 80 Gew.% und vorzugsweise 2 bis 50 Gew.% in der Mischung verwendet werden.

Ferner können Korrosionsinhibitoren, Parfüms sowie weitere antimikrobielle Wirkstoffe zugesetzt werden. Geeignete Korrosionsinhibitoren sind Benzotriazol, Alkaliphosphate, Alkalihexametaphosphate, Alkalinitrate, Alkylphosphate, Aminoxide, Ammoniumseifen, Natriumsilikat, Natriumbenzoat, Natriumfluorid und Alkylsulfamidocarbonsäure. Die Menge der Korrosionsinhibitoren kann 0,5 bis 30 Gew.%, vorzugsweise 1 bis 20 Gew.% betragen.

Als zusätzliche antimikrobielle Wirkstoffe eignen sich Carbon-säuren, wie Benzoessäure, Salicylsäure und Sorbinsäure, Phenole, wie 2,6-Dimethyl-4-bromphenol und o-Phenylphenol.

Die aus den erfindungsgemäßen Mischungen hergestellten Lösungen eignen sich zur Desinfektion und Reinigung von Instrumenten,

Geräten, Gebrauchsgegenständen, Wand- und Boden- sowie anderen Oberflächen im Krankenhausbereich, in der ärztlichen Praxis, im tierärztlichen Bereich, im Haushalt, in industriellen und öffentlichen Arbeitsbereichen sowie im Sanitärbereich.

Die Mischungen können in Form von Pulvern, Granulaten, Tabletten oder anderen geformten Festkörpern vorliegen. Die Mischungen und die aus ihnen hergestellten wässrigen Lösungen sind praktisch geruchlos. Hinzu kommt als weiterer Vorteil, daß die Lösungen geschmacklich, physiologisch und toxikologisch unbedenklich sind.

Die antimikrobielle Wirksamkeit der aus den erfindungsgemäßen Mischungen erhältlichen Lösungen geht aus den beigefügten Tabellen 1 und 2 hervor. Die bakteriologischen Untersuchungen wurden gemäß den Richtlinien zur Prüfung chemischer Desinfektionsmittel (DGHM) durchgeführt.

Die Tabellen veranschaulichen:

das breite antimikrobielle Wirkungsspektrum, auch gegenüber Pilzen

die lange Wirkungsdauer (üblicherweise wird für eine Gebrauchsdesinfektionslösung eine Haltbarkeit von etwa 1 Tag gefordert)

und

die hervorragende Belastbarkeit durch Eiweiß (Serum).

Zusammen- 1.8 g Acetylsalicylsäure
setzung 3.0 g Na-perborat t = 30 Minuten
ad 200 g H₂O perm.

Kon- zen- tr.	Suspension, Bakterien				Suspension, Pilze			Keimträger Granaten		Staphylo- coccus aureus		Esche- richia coli	
	Staphylo- aureus	Klebsi- ella pneumon.	Pyo- genes	Proteus vulgaris	Tricho- phyton menta- prophytes	Candida albicans	Asper- gillus niger	Bacil- lus sub- tilis	Mycobac- terium smegmatis	pvc	Isola- -lack	pvc	pvc
5	30	5	2 1/2	15	5	15	>30	1 ^h	> 120	> 6 ^h		4 ^h	
10	2 1/2	2 1/2	2 1/2	15	2 1/2	2 1/2	> 30	1 ^h	> 120	> 6 ^h		1 ^h	
25	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	> 30	1 ^h	> 120	1 ^h		1 ^h	
25													14.
50	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2									
80	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2									
	t = 18 Stunden												
10	5	2 1/2	2 1/2	2 1/2									2701133
25	5	2 1/2	2 1/2	2 1/2									
50	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2									
M H K	5	5	10	5	5	10	25						

809829/0128

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Tabelle 2

Zusammen- 2.4 g Benzoylsalicylsäure
setzung 3.0 g Na-perborat
ad 200 g H₂O perm.
t = 30 Minuten

Konzentration	Suspension, Bakterien				Suspension, Pilze			Keimträger Granaten Batist		Staphylococcus aureus Fläche reichlich coll			
	Staphylococcus aureus	Klebsiella pneumoniae	Pyogenes	Proteus vulgaris	Trichosporon mentagrophytes	Candida albicans	Aspergillus niger	Bacillus subtilis	Mycobacterium smegmatis	PVC	Holz-Lack	PVC	Holz
5	2 1/2	5	> 30	> 30	2 1/2	5	> 30	6 ^h	> 120	> 6 ^h		> 6 ^h	
10	2 1/2	2 1/2	2 1/2	5	2 1/2	2 1/2	30	3 ^h	> 120	> 6 ^h		> 6 ^h	
25	2 1/2	2 1/2	2 1/2	5	2 1/2	2 1/2	2 1/2	1 ^h	15	> 6 ^h		> 6 ^h	
809829/0128													
25	+ 20 % Serum												15
50	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2								
80	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2								
	t = 18 Stunden												
10	> 30	2 1/2	5	5									
25	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2									
50	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2									
2701133													
MHK	5	5	5	5	5	25	25						

THIS PAGE BLANK (USPTO)